

С. Ш. САКАНЯН, А. А. КОСТАНЯН

О РОЛИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОБРАЗОВАНИИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Сообщение 1-ое

К вопросу о влиянии положительного коркового динамического стереотипа
на эффективность паратифозной вакцинации

Изучение роли нервной системы, особенно высшей нервной деятельности в механизме образования иммунитета и, в частности, антител является одним из важнейших вопросов современной иммунологии. Этим вопросом занимался целый ряд исследователей, (С. И. Метальников, Фридбергер и Ошикава, А. Н. Гордиенко, А. О. Долин и В. Н. Крылов, Белак, Загни и Герезниес, Д. Ф. Плечитый, П. Ф. Здравовский, А. Д. Адо, Кон, Дольтер и Клейншмидт, Сепп и др.), но много еще спорного и малоизученного.

В настоящем сообщении мы задались целью выяснить: а) характер влияния условного раздражителя на развитие титра агглютининов, вызванных предварительным действием антигенного раздражителя; б) интенсивность накопления агглютининов в сыворотке крови животных при действии положительного коркового динамического стереотипа и безусловном антигенном раздражении, и в) иммунизирующие свойства крови животных, подвергшихся действию условного и безусловного антигенного раздражителей.

Методика и результаты опытов

Опыты проводились на кроликах в возрасте 1 года одинаковых по живому весу и упитанности и на белых мышах. Содержание кроликов было клеточное. Рацион их состоял из следующих кормов: отруби 100 г, сено сухое 200 г, овес 50 г, соль 0,5 г. В летнее время вместо сена давалось 300 г травы. Пилились кролики водопроводной водой вволю.

В качестве условного раздражителя использовался физиологический раствор, а в качестве безусловного (антигенного) раздражителя—паратифозная вакцина. Титр агглютининов в сыворотке крови животных определялся общепринятой методикой. Рабочая комната была изолирована.

В первой серии под опыт бралось 8 кроликов и 18 белых мышей. Кролики были разбиты на две группы, по 4—в каждой. Все кролики предварительно подверглись, с 10-дневным интервалом, четырехкратной иммунизации вакциной паратифа телят в дозах: 0,5, 1,0, 1,5 и 2 мл.

Через 10 дней после четвертой вакцинации предельный титр агглютининов у 2-х кроликов (№ 2 и 7) первой группы достиг разведения 1 : 800, у 2-х кроликов (№ 6 и 8) — 1 : 1200, и из кроликов второй группы — у одного (№ 3) — 1 : 400, у другого (№ 4) — 1 : 1200, у двух (№ 1 и 5) — 1 : 1500.

Далее, кроликам первой группы, с целью выработки условного рефлекса, в течение 15 дней последовательно вводились по 0,5 мл физиологического раствора и по 0,5 мл паратифозной вакцины, а кроликам второй группы — по 0,5 мл только вакцины.

Таблица 1

Группы кроликов	№№ кроликов	Динамика выработки агглютининов						
		1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1200	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1800
I	2	++++	+++	+++	+++	++	++	++
	6	+++	+++	++	++	++	±	±
	7	+++	+++	+++	+++	++	++	++
	8	++++	+++	+++	+++	+++	+	+
II	1	++++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	3	++++	+++	+++	+++	++	++	++
	4	++++	÷+++	÷+	++	++	±	—
	5	++++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

При этом, как видно из табл. 1, титр агглютининов у обеих групп кроликов нарастал одинаково и достиг разведения 1 : 1800. На этом фоне титра в последующие 25 дней кроликам первой группы вводился только физиологический раствор, а кроликам второй группы — только вакцина в тех же дозах.

В результате этих воздействий (табл. 2) у кроликов первой группы отмечалось замедление накопления агглютининов в сыворотке крови. Из них у 2-х кроликов (№ 7 и 8) последний титр агглютининов (1 : 1600) оказался ниже исходного уровня (1 : 1800), а у 2-х кроликов (№ 2 и 6) варьировал в пределах 1 : 2000—1 : 2400; у 2-х кроликов второй группы титр агглютининов был одинаково выше (1 : 2400) исходного уровня.

Таблица 2

Группы кроликов	№№ кроликов	Динамика выработки агглютининов							
		1 : 800	1 : 1200	1 : 1400	1 : 1600	6 : 1800	1 : 2000	1 : 2200	1 : 2400
I	2	++++	+++	+++	++	++	++	++	+
	6	+++	+++	++	++	++	+	—	—
	7	++	++	++	+	—	—	—	—
	8	+++	+++	+++	+	—	—	—	—
II	1	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
	3	+++	++	+++	++	++	++	+	±
	4	++	+++	+++	++	++	++	++	+
	5	++++	+++	++	++	++	+++	++	+

В течение последующих 71 дня кроликам первой группы, вместо физиологического раствора, вводилось ежедневно по 0,5 мл вакцины, а кроликам второй группы, вместо вакцины,—по 0,5 мл физиологического раствора.

За этот период времени у всех кроликов степень накопления агглютининов в сыворотке крови определялась всего 8 раз, с интервалом в 7—10 дней, за исключением восьмого определения, которое проводилось через 27 дней после седьмого определения.

В результате этих опытов, представленных в табл. 3, у кроликов первой группы, получивших вместо физиологического раствора вакцину, наблюдалось дальнейшее постепенное снижение агглютинационного титра, за исключением кролика № 2, у которого титр агглютининов нарастал с разведения 1 : 800 до 1 : 1600. Из четырех кроликов второй группы у 2-х (№ 1 и 5) титр агглютининов за это время, наоборот, поднялся с разведения 1 : 2200—1 : 2400 до 1 : 3200—1 : 3600, а у остальных 2-х кроликов (№ 3 и 4)—до 1 : 2600.

Таблица 3

Группы кроликов	№№ кроликов	Даты исследования и реакция агглютинации в предельном титре					
		23.IX	30.IX	8.X	20.X	29.X	26.XI
I	2	1 : 800	1 : 1200	1 : 2200	1 : 2200	1 : 2000	1 : 1600
	6	1 : 1800	1 : 1600	1 : 1600	1 : 1000	1 : 1000	1 : 400
	7	1 : 1600	1 : 1400	1 : 800	1 : 400	1 : 400	1 : 200
	8	1 : 1600	1 : 1600	1 : 1200	1 : 800	1 : 800	1 : 600
II	1	1 : 2600	1 : 2800	1 : 3000	1 : 3200	1 : 3400	1 : 3200
	3	1 : 2600	1 : 2800	1 : 2800	1 : 2800	1 : 2600	1 : 2600
	4	1 : 2600	1 : 2800	1 : 2600	1 : 2600	1 : 2600	1 : 2600
	5	1 : 2600	1 : 2800	1 : 3000	1 : 3200	1 : 3400	1 : 3400

Причем в течение первых 23-х дней снижение агглютинационного титра у кроликов первой группы происходило довольно медленно. Затем, наблюдалось резкое снижение титра, несмотря на дальнейшее ежедневное введение того же вакцинального антигена.

Таким образом, у кроликов первой группы первоначальное 15-дневное введение паратифозной вакцины не обеспечивает образование достаточно прочного условного рефлекса выработки агглютининов на обстановку опыта, вследствие чего при последующем 25-дневном введении одного лишь физиологического раствора титр агглютининов, за редким исключением (кролик № 2), вместо повышения, дает понижение.

Между тем, у кроликов второй группы, которым после 40-дневного введения паратифозной вакцины вводился в течение последующего 71 дня только физиологический раствор, наблюдалось нарастание титра агглютининов. Иначе говоря, 40-дневное введение вакцины оказалось достаточным для образования условного рефлекса выработки агглютининов.

Из этих же опытов видно, что продолжительное применение физиологического раствора впоследствии приводит к снижению титра агглютини-

нов, что можно ставить в зависимость от развития процесса внутреннего торможения.

Наряду с этим, у кроликов первой группы последующее 71-дневное применение вакцины, после 25-дневного применения физиологического раствора, не вызвало такого подъема выработки агглютининов, как это наблюдалось у кроликов второй группы при введении физиологического раствора.

По-видимому, в первом случае, благодаря длительному применению физиологического раствора, образуется на нем отрицательный динамический корковый стереотип, что задерживает образование агглютининов на последующее введение вакцины. Во втором же случае, в результате длительного (40-дневного) введения вакцины, образуется положительный динамический стереотип, что стимулирует выработку агглютининов на последующее введение физиологического раствора.

С целью испытания иммунизирующих свойств сыворотки крови кроликов и определения разницы их вакцинации по этому показателю, 6 мышам вводилось по 1 мл сыворотки кроликов первой группы (№ 2 и 8), 6 мышам — сыворотки кроликов второй группы (№ 1 и 5) и 6 мышам — сыворотки интактного кролика (контроль).

Перед испытанием сыворотки крови кроликов первой группы агглютинационный титр в ней колебался в пределах от 1 : 400—1 : 600, а кроликов второй группы—1 : 3200—1 : 3400.

После заражения вирулентной паратифозной культурой, из 6 мышей, получивших сыворотку крови первой группы, пали — 5, из 6 мышей, получивших сыворотку кроликов второй группы, пали—3, а все мыши контрольной группы пали через 3—4 дня.

Трупы павших мышей подверглись патолого-анатомическому вскрытию, и из крови сердца их была выделена чистая паратифозная культура.

Опыты второй серии ставились на 14 кроликах и 36 белых мышях. Кролики разбились на 5 групп. Из них, кроликам I, II, III и IV групп в течение 20 дней, ежедневно, вводилось по 0,5 мл паратифозной вакцины, а кроликам V группы—по 0,5 мл вакцины и 0,5 мл физиологического раствора. Затем кроликам I и V групп в течение 56 дней, ежедневно, вводилось по 0,5 мл только физиологического раствора, кролики II группы продолжали получать по 0,5 мл вакцины, кролики III группы подвергались ежедневному вкалыванию иглой в кожу, а кроликам IV группы больше ничего не вводилось и служили контролем. Сыворотка крови кроликов всех групп исследовалась на реакцию агглютинации всего 4 раза.

Данные исследований, приведенные в табл. 4, показывают, что у кроликов I, II и V групп титр агглютининов с исходного уровня 1 : 1000, установленного после 20-кратной вакцинации, нарастаясь, достигает 1 : 1700—1 : 1900, а у кроликов III и IV групп, наоборот, исходный титр 1 : 1200—1 : 1000 снижается до разведения 1 : 400.

Как видно, интенсивность снижения исходного титра агглютининов у кроликов, подвергшихся вкалыванию иглой, протекает параллельно со снижением титра агглютининов контрольных кроликов (IV группы). От-

сюда вытекает, что вкалывание иглой в кожу не оказывает влияния на степень накопления агглютининов.

Между тем, титр агглютининов у 2-х кроликов (№ 27 и 28) I группы за период 20-дневного применения физиологического раствора (условного раздражителя) поднимается до 1 : 1600 и 1 : 1400, а при последующих введениях этого раствора снижается, и на 32-й день доходит до разведения 1 : 1000, а у остальных 2-х кроликов (№ 26 и 29) достигает 1 : 1900.

Таблица 4

Группы кроликов	№№ кроликов	Титр агглютининов после 20-дневной вакцинации 20. II 1953 г.	Даты исследований и предельный титр агглютининов			
			15. I 1954 г.	21. I 1954 г.	6. II 1954 г.	16. II 1954 г.
I	26	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
	27	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1600	1 : 1000
	28	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1400	1 : 1000
	29	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
II	30	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
	31	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
	32	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1700
III	33	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
	34	1 : 1200	1 : 1400	1 : 1200	1 : 800	1 : 400
	35	1 : 1200	1 : 1300	1 : 800	1 : 500	1 : 400
IV	36	1 : 1200	1 : 1000	1 : 800	1 : 500	1 : 400
	37	1 : 1200	1 : 1000	1 : 500	1 : 800	1 : 400
V	38	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900
	39	1 : 1000	1 : 1400	1 : 1600	1 : 1700	1 : 1900

Из этих опытов явствует факт создания положительного динамического коркового стереотипа на выработку иммунтел 20-кратным введением вакцины. Этим объясняется явление нарастания титра агглютининов на последующее введение физиологического раствора, и лишь через некоторое время, по принципу развития внутреннего торможения, отмечается постепенное исчезновение динамического стереотипа и снижение титра агглютининов.

В дальнейшем кроликам IV группы, у которых титр агглютининов после 56-дневного покоя установился на уровне 1 : 400, и кроликам II группы, у которых титр агглютининов после 56-дневной вакцинации достиг 1 : 1900—1 : 2000, вводилось ежедневно по 0,5 мл физиологического раствора. При этом, в первом случае отмечалось нарастание агглютининов, достигшее через 37 дней разведения 1 : 700, а во втором случае, после кратковременного подъема, титр агглютининов снизился до 1 : 1600. Как видно, последующее введение физиологического раствора на фоне низкого уровня титра агглютининов (кролики IV группы) стимулирует их выработку, а на более высоком фоне этого титра (кролики II группы) действуют в обратном направлении. Но при этом следует учесть, что предшествующая вакцинация кроликов IV группы, была произведена в течение

20 дней, а кроликов II группы—76 дней. Поэтому можно полагать, что более длительная вакцинация у кроликов II группы подготовила почву для дальнейшего угнетения выработки агглютининов, что, видимо, совпало во времени с применением физиологического раствора. На эту возможность указывает также наблюдение П. Ф. Здравовского о том, что в организме вслед за фазой максимального иммунизаторного возбуждения наступает фаза угнетения.

Таблица 5

Группы кроликов	№№ кроликов	Титр агглютининов после 21-дневного покоя, 14. IV 1954 г.	Даты исследований и предельный титр агглютининов			
			26. IV 1954 г.	8. V 1954 г.	18. V 1954 г.	29. V 1954 г.
I	26	1 : 2400	1 : 2800	1 : 2600	1 : 3000	1 : 3200
	27	1 : 2000	1 : 2400	1 : 2600	1 : 3000	1 : 2600
	28	1 : 1800	1 : 2400	1 : 2600	1 : 2600	1 : 2600
	29	1 : 2400	1 : 2400	1 : 2800	1 : 3000	1 : 3200
II	30	1 : 1800	1 : 1400	1 : 2400	1 : 2200	1 : 1800
	31	1 : 1800	1 : 1400	1 : 2200	1 : 2200	1 : 1800
	32	1 : 1800	1 : 1400	1 : 2200	1 : 2200	1 : 1800
	33	1 : 1600	1 : 1600	1 : 2200	1 : 2400	1 : 2000
V	38	1 : 2400	1 : 1800	1 : 2000	1 : 2400	1 : 2400
	39	1 : 2400	1 : 2400	1 : 2600	1 : 2600	1 : 2400

После 110-дневного наблюдения, кроликам I, II и V групп давался покой на 21 день. По истечении этого срока был установлен уровень последнего титра, а затем в течение последующих 45 дней кроликам I и V групп продолжали вводить физиологический раствор, а кроликам II группы—вакцину.

В результате этих опытов, приведенных в табл. 5, выяснилось, что после 45-дневного применения физиологического раствора у кроликов I группы наблюдалось дальнейшее нарастание агглютинационного титра. В то время как у кроликов II и V групп титр агглютининов остался на прежнем уровне, за исключением одного кролика (№ 33) II группы, у которого отмечалось некоторое повышение титра.

Далее, на 36 белых мышах определялось иммунизирующее свойство сывороток крови подопытных кроликов I и II групп. При этом 18 мышей иммунизировалось кровяной сывороткой кроликов I группы, а 18 мышей—сывороткой кроликов II группы.

Спустя 24 часа после иммунизации, мыши заражались 0,1 мл смыва 24-часовой агаровой культуры паратифа Гертнера, содержащей 1 млрд микробных тел в 1 мл. В результате, из 18 мышей I группы пало 10 (через 12, 13, 14, 15, 16 дней), а 8 мышей остались в живых. Из 18 мышей II группы пало 13 (через 5, 6, 7, 8, 10 дней), а 5 мышей остались в живых.

Спустя 52 дня после введения кроликам I и V групп физиологического раствора, а кроликам II группы—вакцины, вновь определялся у них титр агглютининов. Результаты этого исследования приведены в табл. 6.

Таблица 6

Группы кроликов	№№ кроликов	Динамика выработки агглютининов						
		1 : 200	1 : 300	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 2000	1 : 3000
I	26	++++	++++	+++	+++	+++	+++	++
	27	++++	++++	+++	+++	+++	++	—
	28	++++	++++	+++	+++	+++	++	—
	29	++++	++++	++++	+++	+++	++	++
II	30	++	+	—	—	—	—	—
	31	++	+	—	—	—	—	—
	32	++	++	—	—	—	—	—
	33	+++	++	+	—	—	—	—
V	38	++++	+++	+++	+++	++	—	—
	39	++++	+++	+++	+++	++	—	—

Из этой таблицы видно, что титр агглютининов находится на более высоком уровне у кроликов I группы (1 : 2000—1 : 3000), на более низком—у кроликов II группы (1 : 300) и среднее место занимает титр кроликов V группы (1 : 1600).

Как известно, кролики I группы, после 20-дневной вакцинации, все остальное время подвергались действию условного раздражителя (физиологического раствора). Кролики II группы, после аналогичной вакцинации, лишь кратковременно получали физиологический раствор, а в дальнейшем, в течение 101 дня, получали только вакцину. Кролики V группы отличались от кроликов I группы лишь тем, что у них предварительная вакцинация сочеталась с одновременным введением физиологического раствора.

Из данных видно, что действие одного лишь условного раздражителя вызывает у вакцинированных кроликов I и V групп более интенсивную и более длительную выработку агглютининов, чем последующее действие самого безусловного антигенного раздражителя у кроликов II группы.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Первые признаки образования условных рефлексов на выработку агглютининов наблюдаются после 15-кратного применения паратифозной вакцины, что обнаруживается путем дальнейшего введения физиологического раствора. Увеличение кратности действия безусловного раздражителя (вакцины) до 20 и 40 обеспечивает наглядное проявление этих рефлексов, между тем действие этого раздражителя в 70 раз приводит к обратному эффекту.

2. Условные рефлексы, выработанные на образование агглютининов, своим действием нередко превосходят действие безусловного антигенного раздражителя (вакцины) и сохраняются в течение 200—215 дней.

3. Сыворотка крови вакцинированных кроликов, подвергшихся последующему действию условного раздражителя, обладает более высокой иммунизирующей активностью, чем сыворотка крови кроликов, подвергшихся действию только безусловного антигенного раздражителя.

4. Приведенные факты свидетельствуют о зависимости процесса выработки агглютининов от высшей нервной деятельности.

Երևանский зооветеринарный институт

Поступило 13 VII 1956.

Ս. Շ. ՍԱԿԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԿՈՍՏԱՆՅԱՆ

ՔԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԿԵՂԵԱԿԻ ԴԵՐՐԸ ՀԵՏՎԱԿՅՈՒՆԱՅԻՆ ԻՄՈՒՆՈՍԵՏԻ
ԳՈՅԱՑՄԱՆ ԳՐՈՅԵՍՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հաղորդում 1. Իրական կեղևային դինամիկ ստերիոտիպի ազդեցությունը պարատիֆոզային վակցինացիայի էֆեկտիվության վրա

Ճագարների վրա մշակելով և փորձարկելով դրական կեղևային դինամիկ ստերիոտիպի ազդեցությունը պարատիֆոզային վակցինայի էֆեկտիվության վրա, հեղինակները հայտնաբերել են՝

1. Ազդեցությունների գոյացման նկատմամբ դրական պայմանական սեֆերքսների գոյացման առաջին նշանները հայտնվում են անպայմանական դրդուիչի (վակցինայի) 15 անգամ գործածելուց հետո, որը հայտնաբերվում է ֆիզիոլոգիական լուծույթի հետագա սրսկումների միջոցով:

2. Ազդեցությունների առաջացման նկատմամբ մշակած դրական պայմանական սեֆերքսները իրենց ներգործությամբ հաճախ դերազանցում են անպայմանական անտիգենային դրդուիչի (վակցինայի) ազդեցությանը և պահպանվում են 200—215 սրվա ընթացքում:

3. Իրական պայմանական դրդուիչի ազդեցությանը ենթարկած ճագարների արյան շիճուկը օժտված է ավելի բարձր խմունիզատոր հատկությամբ, քան անպայմանական անտիգենային դրդուիչի ազդեցությանը ենթարկված ճագարների արյան շիճուկը:

4. Նշված փաստերը վերաբերում են ազդեցությունների գոյացման առնչությունը բարձրագույն ներվային գործունեությունից:

ЛИТЕРАТУРА

1. А до А. Д. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1955, 2.
2. Гордиенко А. Н. Нервная система и иммунитет. 1949.
3. Гордиенко А. Н. Нервнорефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза. 1954.
4. Долли А. О. и Крылов В. Н. Журнал Высшей нервной деятельности. т. 2, в. 4. 1952.
5. Здравовский П. Ф. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. 1950.
6. Плициг Д. Ф. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1, 1957.
7. Сени, цит. по А. Н. Гордиенко, 1949.
8. Belak, Sagny u. Geresznye s, Ztschr. f. ges. exper. Med., Bd. 52, H. 5/6.
9. Fridberger u. Oschikawa, Ztschr. f. Immunitäts. 1921, Bd. 39, s. 452—458.
10. Dölter u. Kleinschmidt, Ztschr. f. Immunitäts., 1925, Bd. 44, H. 6, s. 53.
11. Kon, Ztschr. f. Hyg., 1926, 106, 209.